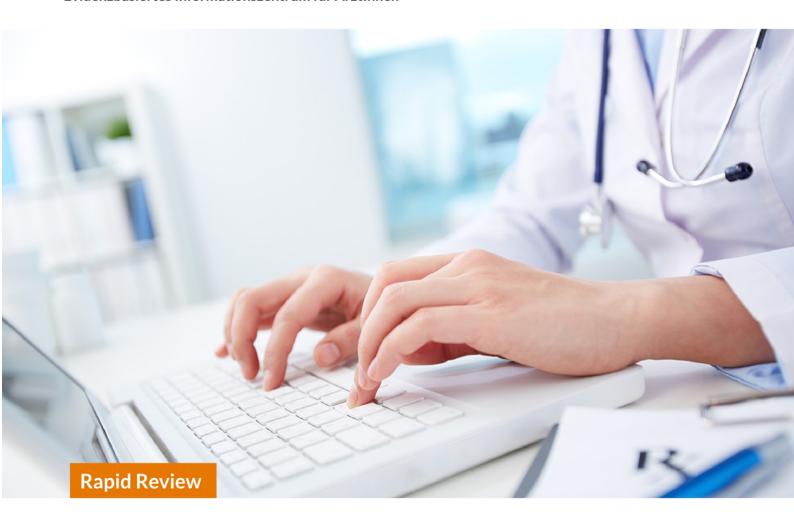


Evidenzbasiertes Informationszentrum für ÄrztInnen



## Hereditäre Thrombophilie und COVID-19-Infektion

erstellt von Dr. Mario Csenar, Dr. Anna Glechner, Dipl.-Kult. Irma Klerings

https://www.ebminfo.at/hereditaere\_thrombophilie\_und \_covid\_19

Bitte den Rapid Review wie folgt zitieren:

Csenar M., Glechner A., Klerings I., Hereditäre Thrombophilie und COVID-19: Rapid Review.

EbM Ärzteinformationszentrum; Mai 2021. Available from: https://www.ebminfo.at/hereditaere\_thrombophilie\_und \_covid\_19





## **Anfrage / PIKO-Frage**

- 1. Führt eine COVID-19-Infektion bei Personen mit hereditärer Thrombophilie im Vergleich zur Normalbevölkerung zu einem schlechteren Outcome?
- 2. Führt die SARS-CoV-2-Impfung bei Personen mit hereditärer Thrombophilie zu einer erhöhten Inzidenz thromboembolischer Ereignisse?

## **Ergebnisse**

#### Studien

Aufgrund der Fragestellung wurde die Suche zusammengefasst. Sie lieferte vier Arbeiten zum Thema hereditäre Thrombophilie und COVID-19 (Abbildung 2). Davon waren drei Verweise zu aktuell noch laufenden Studien (1-3). Zur weiteren Beurteilung blieb eine methodisch gut durchgeführte Fall-Kontroll-Studie (4) übrig, die im März 2021 erschien. In dieser wurden klinische und laborchemische Endpunkte bei PatientInnen mit und ohne hereditäre Thrombophilie im Zuge einer COVID-19-Infektion verglichen. Die Fallgruppe der Studie setzte sich aus 13 PatientInnen mit unterschiedlichen Thrombophilie-Mutationen (Abbildung 3) zusammen und wurde im Verhältnis eins zu vier mit 52 PatienntInnen ohne Thrombophilie-Mutation gematcht.

#### Resultate

Für die klinischen Endpunkten – Mortalität, thromboembolische Ereignisse, ICU-Aufnahme (Intensive Care Unit), ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) – konnte kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Fall- und Kontrollgruppe festgestellt werden (Tabelle 1).

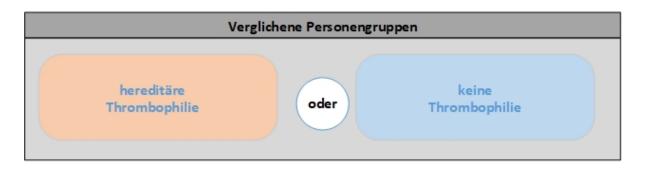
### **Vertrauen in das Ergebnis**

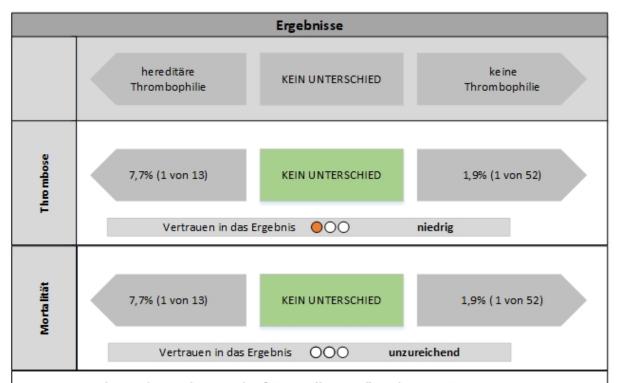


0 von 3 = insuffizient

Basierend auf der niedrigen TeilnehmerInnen- und Eventzahlen ist das Vertrauen in das Ergebnis der Studie zu gering, um mit Sicherheit eine Aussage über den Einfluss hereditärer Thrombophilien auf den Erkrankungsverlauf von COVID-19-Infektionen zu treffen. Noch laufende Studien könnten hierzu Aufschluss geben.

# Untersuchungsgruppe Erwachsene mit COVID-19-Erkrankung





#### Interpretation der Ergebnisse: basierend auf einer Fall-Kontroll-Studie mit 65 Personen:

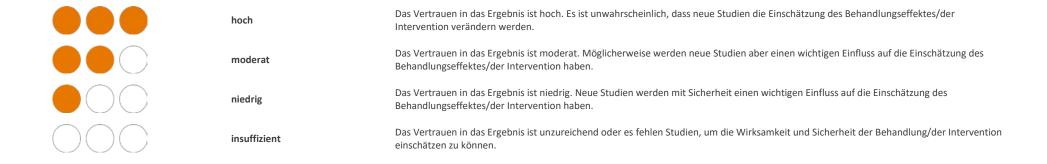
Aufgrund der geringen Anzahl der StudienteilnehmerInnen und der geringen Eventrate in Hinblick auf thrombotische Ereignisse und Mortalität kann anhand der bislang vorliegenden Daten keine Aussage über den Einfluss hereditärer Thrombophilien auf den Verlauf einer COVID-19-Infektion getroffen werden. Weder kann belegt werden, dass PatientInnen mit hereditärer Thrombophilie bei COVID-19-Infektion ein vergleichsweise schlechteres Outcome haben, noch reicht die Datenlage derzeit aus, um dies zu wiederlegen.

Disclaimer: Die Ergebnisse spiegeln nur die Studienlage wider und können PraktikerInnen bei der Entscheidungsfindung helfen, ersetzen aber nicht individuelle Abwägung.

Urheberrechte: Bild1: @CKA/shutterstock.com

Tabelle 1: Fall-Kontroll-Studie von de la Morena-Barrio et al. (4), die den Einfluss hereditärer Thrombophilien auf den Erkrankungsverlauf von COVID-19-PatientInnen untersuchten.

	Teilnehmende: COVID-19-Erkrankte		Effekte		
Klinische Endpunkte	mit hereditärer Thrombophilie	ohne hereditäre Thrombophilie	relativ (95% KI)	COVID-19-Erkrankte mit und ohne hereditäre Thrombophilie	Stärke der Evidenz
	(Fälle)	(Kontrollen)			
Mortalität	1/13 (7,7%)	1/52 (1,9%)	<b>OR 4,00</b> (0,25 bis 63,95)	Unterschied nicht statistisch signifikant	
Thrombose	1/13 (7,7%)	1/52 (1,9%)	<b>OR 4,00</b> (0,25 bis 63,95)		
ICU-Aufnahme (Intensive Care Unit)	5/13 (38,5%)	12/52 (23,1%)	<b>OR 2,11</b> (0,57 bis 7,85)		Insuffizient
ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome)	5/13 (38,5%)	23/52 (25,0%)	<b>OR 2,42</b> (0,71 bis 8,32)		



## Methoden

Um relevante Studien zu finden, hat eine Informationsspezialistin in folgenden Datenbanken recherchiert: Ovid MEDLINE, ClinicalTrials.gov, WHO COVID-19 Database und NIH iSearch COVID-19 portfolio. Die verwendeten Suchbegriffe leiteten sich vom MeSH(Medical Subject Headings)-System der National Library of Medicine ab. Die Vorabsuche lieferte zu beiden Fragestellungen – COVID-19-Infektion und SARS-CoV-2-Impfung bei hereditärer Thrombophilie – bis auf Fallberichte und Kommentare keine relevanten Publikationen, sodass wir die Suche zusammenfassten. Aufgrund der COVID-19-Thematik erweiterten wir die Suche auf COVID-19-spezialisierte Datenbanken, um Vorab-Publikationen mit zu erfassen. Die Suche lieferte Arbeiten ab Begriffsbeginn (COVID-19, SARS-CoV-2) bis 16. April 2021. Der vorliegende Rapid Review fasst die beste Evidenz zusammen, die in den genannten Datenbanken zu diesem Thema durch Literatursuche zu gewinnen war. Die Methoden von der Frage bis zur Erstellung des fertigen Rapid Reviews sind auf unserer Website abrufbar: http://www.ebminfo.at/wpcontent/uploads/Methoden-Manual.pdf.

## **Einleitung**

Die hereditäre Thrombophilie stellt eine Gruppe genetischer Mutationen dar, die zu einem erhöhten Risiko thromboembolischer Ereignisse führen. Die Faktor-V-Leiden (R506Q) und die Prothrombin-Genmutation (G20210A) sind die häufigsten Mutationen aus dieser Gruppe (5). Weitere Vertreter der hereditären Thrombophilie sind der Antithrombin-Mangel, der Protein-C-, sowie der Protein-S-Mangel. Das Faktor-V-Leiden resultiert aus einer Punktmutation im F5-Gen, die eine Resistenz des Faktors V gegenüber des gerinnungshemmenden aktivierten Proteins C verursacht und daher auch als APC-Resistenz bezeichnet wird.

Die Thrombophilie-Diagnostik und das Thrombophilie-Screening sind ein kontrovers diskutiertes Thema. Thrombophile Mutationen sind eine heterogene Gruppe von Mutationen, die abhängig von der Zygosität (heterozygot oder homozygot), der Schwere des Gendefekts, der Anzahl thrombophiler Mutationen sowie äußerer Risikofaktoren (z. B. Einnahme oraler Kontrazeptiva, Schwangerschaft) unterschiedlich thrombogen sind (6). Der Mutationsnachweis allein reicht in den meisten Fällen nicht aus, um eine Intervention zu bezwecken, sodass die Diagnostik oftmals zu Überdiagnosen und damit möglicherweise zu nicht notwendigen Behandlungen führt (7, 8). Selbst nach thromboembolischem Ereignis ist trotz hereditärer Thrombophilie die dauerhafte Antikoagulation nicht zwingend und nur in ausgewählten Fällen indiziert.

COVID-19 ist mit einem erhöhten Risiko thromboembolischer Ereignisse assoziiert. Insbesondere PatientInnen mit schwerem Erkrankungsverlauf sind hiervon, teils auch trotz prophylaktisch dosierter Antikoagulation, betroffen (9, 10). Daher stellt sich die Frage, ob Personen mit hereditärer Thrombophilie häufiger eine Thromboembolie erleiden, wenn sie an COVID-19 erkranken.

## Resultate

#### Studien

#### 1. COVID-19 Infektion bei Personen mit hereditärer Thrombophilie

Wir fanden nach Durchsicht von Titeln und Abstracts 9 relevante Arbeiten, die wir als Volltexte weiter untersuchten. Davon entsprachen vier Artikel unseren Einschlusskriterien (Abbildung 2). Drei Arbeiten waren Verweise zu laufenden Studien, die in ClinicalTrials.gov registriert waren (1-3). Als einzig bewertbare Arbeit blieb eine Fall-Kontroll-Studie von de la Morena-Barrio et al. über (4), die den Einfluss hereditärer Thrombophilien auf den Erkrankungsverlauf von COVID-19-PatientInnen untersuchten.

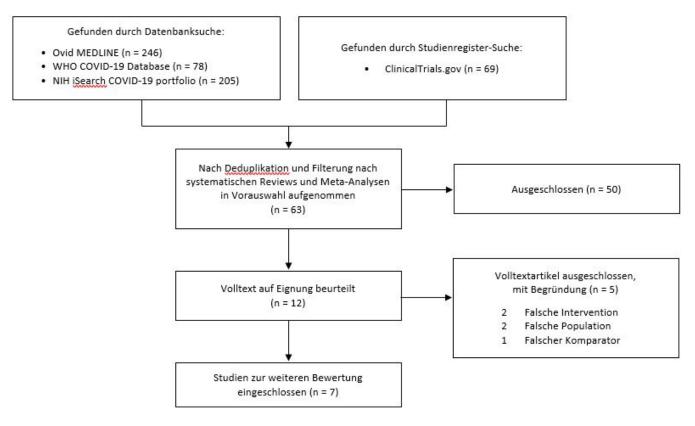


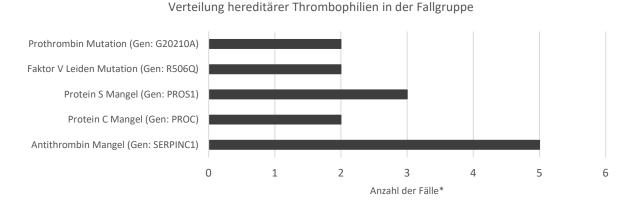
Abbildung 2:Flussdiagramm zur Studienauswahl

Das Bias-Risiko der Studie wurde durch zwei Reviewer (MC, AG) mittels eines an die Newcastle-Ottawa-Skala (NOS) angelehnten Tools beurteilt. Die Studie wurde retrospektiv aus Krankenhaus-Datenbanken erhoben und methodisch gut durchgeführt.

De la Morena-Barrio et al. (4) verglichen klinische und laborchemische Endpunkte bei COVID-19 PatientInnen mit und ohne hereditäre Thrombophilie. PatientInnen in der Fallgruppe (N=13) wurden aus zwei Kohorten ausgewählt. Zwei PatientInnen wurden aus einer Datenbank von PatientInnen mit bekannter hereditärer Thrombophilie rekrutiert, die telefonisch nach durchgemachter COVID-19-Infektion befragt wurden. Weitere

zehn Fälle stammten aus einer Kohorte konsekutiver COVID-19-PatientInnen, die einer stationären Aufnahme bedurften und einer Genanalyse thrombophiler Mutationen zustimmten. Die Kontrollgruppe bestand aus PatientInnen der zweiten PatientInnenkohorte, die bei der Genanalyse keine thrombophile Genmutation aufwiesen. Jeder Fall wurde mit vier PatientInnen im Kontroll-Arm gematcht. Die PatientInnen in den beiden Gruppen waren zwischen 42 und 67 Jahre alt (Median: 56 Jahre). In der Gruppe mit hereditärer Thrombophilie hatten 31 Prozent (4 von 13) eine Vorgeschichte von Thrombosen, im Vergleich zu 4 Prozent (2 von 52) der PatientInnen ohne Thrombophilie (OR [Odds Ratio]: 13,75 (95% KI [Konfidenzintervall]: 1,51–125,20). Diese PatientInnen nahmen auch schon vor der COVID-19-Erkrankung orale Antikoagulantien ein. Der Charlson comorbidity index war mit einem Score von 1 bis 2 in beiden Gruppen ähnlich (p=0,35).

Abbildung 3: Auszug aus Tabelle 1 in De la Morena-Barrio et al. (4)



<sup>\*</sup> Eine Patientin wies eine Mutation am SERPINC1-Gen sowie eine Faktor-V-Leiden-Mutation auf.

An den klinischen Endpunkten – Mortalität, thromboembolische Ereignisse, ICU-Aufnahme (Intensive Care Unit) und ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) – war zwischen Fall- und Kontrollgruppe kein statistisch signifikanter Unterschied zu erkennen (Tabelle 1).

Aufgrund der geringen Anzahl der StudienteilnehmerInnen und der geringen Eventrate in Hinblick auf thrombotische Ereignisse und Mortalität kann anhand der bislang vorliegenden Daten keine Aussage über den Einfluss hereditärer Thrombophilien auf den Verlauf einer COVID-19-Infektion getroffen werden. Weder kann belegt werden, dass PatientInnen mit hereditärer Thrombophilie bei COVID-19-Infektion ein vergleichsweise schlechteres Outcome haben, noch reicht die Datenlage derzeit aus, um dies zu widerlegen. Daten aus aktuell noch laufenden Studien (1-3) könnten hierzu Aufschluss geben.

#### 2. SARS-CoV-2-Impfung bei Personen mit hereditärer Thrombophilie

Wir fanden keine analytischen Studien (Beobachtungs- oder Interventionsstudien) zu dieser Fragestellung.

## Suchstrategien

Ovid Medline 15.04.2021

#	Searches	Results	
1	SARS-CoV-2/	54885	
2	COVID-19/ or COVID-19 Vaccines/		
3	(coronavir* or corona vir*).ti,ab,kf.	61793	
4	(ncov or n-cov or 2019nCoV or nCoV2019 or COVID or COVID2019 or COVID19 or WN-CoV	118554	
	or WNCoV or HCoV-19 or HCoV19 or 2019 novel* or SARS-CoV-2 or SARSCoV-2 or SARSCoV2		
	or SARS-CoV2 or SARSCov19 or SARS-Cov19 or SARS-Cov-19 or SARS-Cov-19 or Ncovor or		
	Ncorona* or Ncorono* or NcovWuhan* or NcovHubei* or NcovChina* or NcovChinese* or		
	SARS2 or SARS-2 or SARScoron?virus2 or SARS-coron?virus-2 or SARScoron?virus 2 or SARS		
	coron?virus2).ti,ab,kf.		
5	or/1-4	136601	
6	(201911* or 2020* or 2021*).dt.	2066950	
7	5 and 6	126029	
8	limit 7 to yr="2019 -Current"	125804	
9	limit 8 to "humans only (removes records about animals)"	125127	
10	(english or german).lg.	28562255	
11	9 and 10	121999	
12	exp Thrombophilia/	25840	
13	activated protein c resistance/ or antithrombin iii deficiency/ or factor v deficiency/ or factor	5990	
	xiii deficiency/ or Afibrinogenemia/		
14	((thrombophili? or hypercoagulab* or prothrombotic state?) and (congenital or hereditary	4977	
	or inherited or familial or genetic or gene?)).ti,ab,kf.		
15	("factor v leiden" or rs6025 or "F5 p.R506Q" or prothrombin G20210A or	4930	
	dysfibrinogenemia).ti,ab,kf.		
16	((antithrombin or "protein c" or "protein s" or "factor xiii" or "factor v") adj3	5082	
	deficiency).ti,ab,kf.		
17	(("activated protein C" or APC) adj2 resistan*).ti,ab,kf.	1953	
18	or/12-17	36097	
19	11 and 18	290	
20	case reports/ or (case? not control).ti,kf.	2634761	
21	19 not 20	248	

WHO COVID-19 Database (https://search.bvsalud.org/global-literature-on-novel-coronavirus-2019-ncov/) 15.04.2021

Search Results

tw:((tw:(thrombophilia OR thrombophilic)) OR (tw:(((hypercoagulab\* OR "prothrombotic state") 213

AND (congenital OR hereditary OR inherited OR familial OR genetic)))) OR (tw:("factor V Leiden" OR rs6025 OR "F5 p.R506Q" OR "prothrombin G20210A" OR "antithrombin III deficiency" OR "antithrombin deficiency" OR "protein C deficiency" OR "protein S deficiency" OR "factor XIII mutation" OR "factor XIII deficiency" OR dysfibrinogenemia OR "activated protein C resistance" OR "APC resistance")))

NIH iSearch COVID-19 portfolio (https://icite.od.nih.gov/covid19/search/) 15.04.2021

Field	Search	Results	
Title, abstract	((thrombophilia OR thrombophilic OR Hypercoagulability OR "prothrombotic	243	
condition, full	state") AND (congenital OR hereditary OR inherited OR familial)) OR "factor V		
text	Leiden" OR rs6025 OR "F5 p.R506Q" OR "prothrombin G20210A" OR "antithrombin		
	III deficiency" OR "antithrombin deficiency" OR "protein C deficiency" OR "protein		
	S deficiency" OR "factor XIII mutation" OR "factor XIII deficiency" OR		
	dysfibrinogenemia OR "activated protein C resistance" OR "APC resistance"		

ClinicalTrials.gov 15.04.2021

Search	Results
thrombophilia OR thrombophilic OR Hypercoagulability OR Hypercoagulable OR "prothrombotic	38
state"   COVID-19	

## Referenzen

- 1. Health L, Corporation H, Laboratory IM, Corporation C, Precision Biologics I. The Evaluation of Hemostasis in Hospitalized COVID-19 Patients. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04493307; 2020.
- 2. Medicine GTPUo, Pharmacy. Investigating the Involvement of ACE and Angiotensinogen Genes' Polymorphism Along With Other Thrombophilic Genotypes in Severe Forms of COVID-19 With/Without Thrombotic Events. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04519398; 2020.
- 3. Paris AP-Hd, National Research Agency F. Coagulopathy and Vasculopathy Assessment as a Predictor of the Severity of SARS-CoV-2 COVID-19 Infection. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04624997; 2020.
- 4. de la Morena-Barrio ME, Bravo-Pérez C, de la Morena-Barrio B, Orlando C, Cifuentes R, Padilla J, et al. A pilot study on the impact of congenital thrombophilia in COVID-19. European Journal of Clinical Investigation. 2021;51(5):e13546.
- 5. Coppola A, Tufano A, Cerbone AM, Di Minno G. Inherited Thrombophilia: Implications for Prevention and Treatment of Venous Thromboembolism. Semin Thromb Hemost. 2009;35(07):683-94.
- 6. Colucci G, Tsakiris DA. Thrombophilia screening revisited: an issue of personalized medicine. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2020;49(4):618-29.
- 7. Ashraf N, Visweshwar N, Jaglal M, Sokol L, Laber D. Evolving paradigm in thrombophilia screening. Blood Coagulation & Fibrinolysis. 2019;30(5):249-52.
- 8. Connors JM. Thrombophilia Testing and Venous Thrombosis. New England Journal of Medicine. 2017;377(12):1177-87.
- 9. Kollias A, Kyriakoulis KG, Lagou S, Kontopantelis E, Stergiou GS, Syrigos K. Venous thromboembolism in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Vasc Med. 2021:1358863X21995566-1358863X.
- 10. Patell R, Chiasakul T, Bauer E, Zwicker JI. Pharmacologic Thromboprophylaxis and Thrombosis in Hospitalized Patients with COVID-19: A Pooled Analysis. Thromb Haemost. 2021;121(1):76-85.

## Ein Projekt von

Das Evidenzbasierte Ärzteinformationszentrum ist ein Projekt von Cochrane Österreich am **Department für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation** der Donau-Universität Krems. Rapid Reviews für niederösterreichische SpitalsärztInnen werden von der Landeskliniken-Holding finanziert.



#### **Disclaimer**

Dieses Dokument wurde vom EbM Ärzteinformationszentrum des Departments für Evidenzbasierte Medizin und Evaluation der Donau-Universität Krems – basierend auf der Anfrage eines praktizierenden Arztes / einer praktizierenden Ärztin – verfasst.

Das Dokument spiegelt die Evidenzlage zu einem medizinischen Thema zum Zeitpunkt der Literatursuche wider. Das EbM Ärzteinformationszentrum übernimmt keine Verantwortung für individuelle PatientInnentherapien.